

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 59093018
PUBLICATION DATE : 29-05-84

APPLICATION DATE : 18-11-82
APPLICATION NUMBER : 57203146

APPLICANT : SUMITOMO CHEM CO LTD;

INVENTOR : KADOTA TATATOMI;

INT.CL. : A61K 31/215 A61K 31/275

TITLE : REMEDY FOR FACIAL PARESTHESIA

ABSTRACT : PURPOSE: To drug, containing ethyl aminobenzoate as a principal constituent, and useful for treating facial paresthesia caused by pyrethroid compounds.

CONSTITUTION: A remedy, containing ethyl aminobenzoate as a principal constituent, e.g. α -cyano-3-phenoxybenzyl-2-(4-chlorophenyl)isovalerate, and useful for treating facial paresthesia caused by pyrethroid compounds. The facial paresthesia indicates a transient abnormal facial sensation such as a sensation of smarting, crawling, pricking or burning in the face, particularly a part below the eyes, and is reported to occur in synthesizing research or formulating processes, etc. of the various pyrethroid compounds. The ethyl aminobenzoate exhibits a remarkable remedial effect on the above-mentioned symptoms. The remedy is generally used by application to the affected part, and the pharmaceutical form thereof is preferably an ointment. The content of the principal constituent in the drug is usually 1-5%.

COPYRIGHT: (C)1984,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—93018

⑪ Int. Cl.³A 61 K 31/215
31/275

識別記号

庁内整理番号
7330—4C
7330—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)5月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭ 顔面錯感覚症治療薬

⑯ 特 願 昭57—203146

⑰ 出 願 昭57(1982)11月18日

⑱ 発 明 者 廣森壽彦

宝塚市高司4丁目2番1号住友
化学工業株式会社内

⑲ 発 明 者 竹村俊子

宝塚市高司4丁目2番1号住友
化学工業株式会社内

⑳ 発 明 者 細川俊治

宝塚市高司4丁目2番1号住友
化学工業株式会社内

㉑ 発 明 者 門田忠臣

宝塚市高司4丁目2番1号住友
化学工業株式会社内

㉒ 出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

㉓ 代 理 人 弁理士 諸石光熙 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

顔面錯感覚症治療薬

2. 特許請求の範囲

アミノ安息香酸エチルを主成分として含有することを特徴とするビレスロイド系化合物による顔面錯感覚症治療薬。

3. 発明の詳細な説明

本発明は各種ビレスロイド系化合物、特にα-シアノー-3-フェノキシベンジル 2-(4-クロロフェニル)イソバレレート(以下フェンバレレートと記す)により誘発される顔面錯感覚症のアミノ安息香酸エチル(以下ベンゾカインと記す)を主成分として含有する治療薬に関する。

顔面錯感覚症とは顔面、特に眼の下あたりがひりひりしたりむず痒かったり、ちくちくしたりあるいは火照ったりする一過性の異常顔面感覚を指し、最近各種ビレスロイド系化合物の合成研究、製剤過程あるいは野外での試験等にお

いてその発生が報告されている。その症状はウサギを用いた通常の皮膚一次刺激試験⁵⁴やモルモットによるアレルギー試験で検出される他の皮膚刺激、アレルギー症状と質的に異なるものである。

Le Quesne 等(1980)は合成ビレスロイドの被曝歴をもつ従業員を調査し、顔面錯感覚症は曝露後30分〜3時間を経過して発現する点が他の皮膚一次刺激誘発化合物と異なること、一方その症状は最大8時間以内に消失し、症状発現後の⁵⁵諸検査において、他の知覚異常や神経症状はみられず、運動および知覚神経の刺激伝導速度、活動電位の強さにも異常は認められなかったことを報告している。(Neurotoxicology, 2, 1~11)

ビレスロイド系化合物による顔面錯感覚症の発現には個人差が認められるものの、その症状は前述のごとく不快感を与えるものであり、その治療が望まれている。また顔面錯感覚症の発現はビレスロイド系化合物の用途を左右するた

め、その広範な用途確保のためにも治療の確立が必要とされている。

本発明者らは、ヒスロイド系化合物の一つであるフェンバレートによる顔面錯覚症の治療について検討した結果、種々の鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤、局所麻酔剤の中でベンゾカインを主成分とする薬剤が該顔面錯覚症に対し顕著な治療効果を発現することを見出し、本発明に到った。

本発明治療薬は、患部に塗布して用いるのが一般的であり、薬剤の取り扱い上および効果の点から製剤形態としては軟膏が好ましい。薬剤中のベンゾカインの含有量は通常1%～5%である。

以下に本発明につき具体例を以って詳細に説明する。

なお、本発明において、ヒスロイド系化合物の顔面錯覚症の発現およびその強度は、ウサギの背中^背の毛を刈り、被験化合物を一定量塗布し、ウサギが塗布部位に刺激を感じて揺めたり、嚙

んだりする行動を以って指標とした。

実施例

0.1%および1.0%のフェンバレートをウサギの背部皮膚に塗布し、10分間隔で2時間後まで上記異常行動の頻度と持続時間を記録したところ、表1のごとく明らかな用量相関が認められた。この0.1%のフェンバレート塗布に対して、インドメタシン軟膏、カンフル製剤、亜鉛華軟膏、アミノ安息香酸軟膏、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等の各種鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤あるいは局所麻酔剤であるプロカイン製剤等をフェンバレートの塗布部位を中心とする半径1.5インチの円内に1分毎0.4g塗布し、その顔面錯覚症の治療効果を検討したところ、ベンゾカインを含有する軟膏製剤のみに抑制効果が認められた。すなわち、後記処方例に示すベンゾカインとワセリン^{ワセリン}基材あるいは親水性軟膏^{軟膏}基材とを調合して作製した5%ベンゾカイン軟膏^{軟膏}（白色ワセリンを基材とする）

および5%ベンゾカイン軟膏^{軟膏}（親水性軟膏を基材とする）について治療効果を検討したところ、表2に示すごとく抑制効果が認められ、親水性軟膏基材を用いた方がその効果は優れていた（図1）。一方、ベンゾカインを含有する市販軟膏については、後記処方例に示すベンゾカインを1%および5%含む市販軟膏Aおよび市販軟膏Bで異常行動がそれぞれ5%以下あるいは20～30%に抑制され、その効果は市販軟膏Aで4時間以上、市販軟膏Bで約1時間持続した（表2、図2）。この市販製剤に含まれている他の主な有効成分については特に抑制効果は認められなかった。さらに高用量のフェンバレートに対しては市販軟膏Aを30～60分毎に繰り返して塗布することにより有効であった（図3）。

以上のごとく動物実験において、ベンゾカインは顔面錯覚症の治療に卓効を示し、ヒスロイド系化合物による人における顔面錯覚症の治療にはベンゾカイン含有軟膏が有

効であることがわかった。

処方例

5% ベンゾカイン軟膏^{軟膏} I

100g中	10%アミノ安息香酸エチル軟膏 ^{軟膏}	50g
	白色ワセリン	50g

5% ベンゾカイン軟膏^{軟膏} II

100g中	10%アミノ安息香酸エチル軟膏 ^{軟膏}	50g
	親水性軟膏基材	50g

※ 10%アミノ安息香酸エチル軟膏^{軟膏}（市販品）

100g中	アミノ安息香酸エチル	10g
	軟膏基材	90g

市販軟膏 A

100g中	アミノ安息香酸エチル	1.0g
	ジフェニヒドラミン	1.0g
	酸化亜鉛	32.5g
	V-B ₆	0.2g

市販軟膏 B

100g中	アミノ安息香酸エチル	5.0g
	酸化亜鉛	3.0g

表 1 フェンバレレート0.7mg/kgに対する鎮痛効果の経過

フェンバレレート	例数	持 続 時 間		頻 度	
		0-60分	0-120分	0-60分	0-120分
0 mg	8	8.1 ± 7.2	13.4 ± 7.6	1.8 ± 1.7	2.6 ± 1.8
0.7 mg	4	62.0 ± 77.3	815.7 ± 120.8	96.8 ± 29.8	128.0 ± 16.6
1.0 mg	5	755.4 ± 107.5	1448.0 ± 190.4	104.6 ± 29.5	178.6 ± 53.7

表 2 鎮痛効果に對するベンゾカインの治癒効果

処 置	例 数	持 続 時 間		頻 度	
		0-60分	0-120分	0-60分	0-120分
無 処 置	4	623.0 ± 77.3	815.7 ± 120.8	100	100
5分 軟膏 I	4	230.2 ± 177.5	339.5 ± 306.5	36.9	26.9
5分 軟膏 II	4	123.2 ± 215.4	227.0 ± 290.0	19.8	16.5
市販軟膏 A	4	5.5 ± 9.1	0.9 ± 15.8	0.9	2.6
市販軟膏 B	4	145.7 ± 143.0	205.0 ± 175.9	23.4	17.9

: p < 1%, p < 5% (t-テスト)

ベンゾカイン軟膏 I : ワセリンを基剤とした。

ベンゾカイン軟膏 II : 糊水性軟膏を基剤とした。

市販軟膏 A : ベンゾカイン / 多含有

市販軟膏 B : ベンゾカイン 5 多含有

4. 図面の簡単な説明

図 1 は実施例で得られた 5 多ベンゾカイン軟膏の治癒効果 (表 2) を図示したものであり、左側のグラフはウサギが塗布部位を舐めたり、噛んだりする行動の持続時間を、また右側のグラフはその頻度を / 0 分間の合計で示すものである。

A : フェンバレレート 0.7 mg/kg

B : フェンバレレート 0.7 mg/kg 塗布 / 分後 5 多ベンゾカイン軟膏 I を後処置

C : フェンバレレート 0.7 mg/kg 塗布 / 分後 5 多ベンゾカイン II を後処置

グラフの縦軸は / 0 分間の持続時間あるいは頻度を、横軸は処置後の時間を示す。

図 2 は実施例で得られた市販軟膏の治癒効果 (表 2) を図示したものであり、左側のグラフはウサギが塗布部位を舐めたり、噛んだりする行動の持続時間を、また右側のグラフはその頻度を / 0 分間の合計で示すものである。

A : フェンバレレート 0.7 mg/kg

B : フェンバレレート 0.7 mg/kg 塗布 / 分後市販軟膏 A を後処置

膏 A を後処置

C : フェンバレレート 0.7 mg/kg 塗布 / 分後市販軟膏 B を後処置

グラフの縦軸は / 0 分間の持続時間あるいは頻度を、横軸は処置後の時間を示す。

図 3 は実施例で得られた市販軟膏の連続塗布による治療効果を示したものであり、左側のグラフはウサギが塗布部位を舐めたり、噛んだりする行動の持続時間を、また右側のグラフはその頻度を / 0 分間の合計で示すものである。

A : フェンバレレート 1.0 mg/kg

B : フェンバレレート 1.0 mg/kg 塗布 / 分および

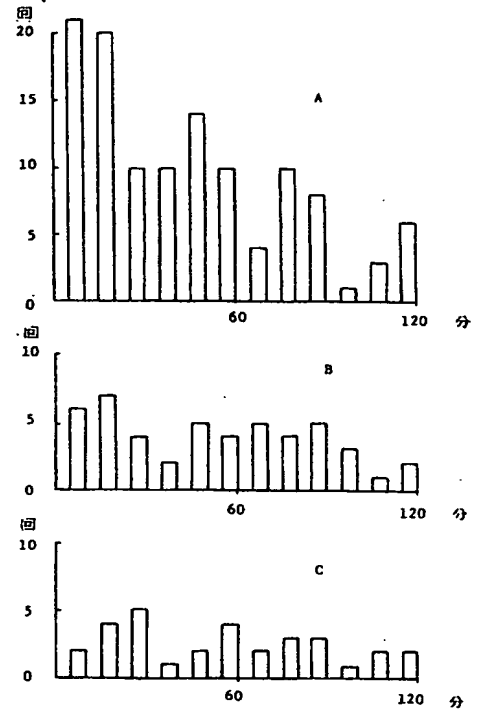
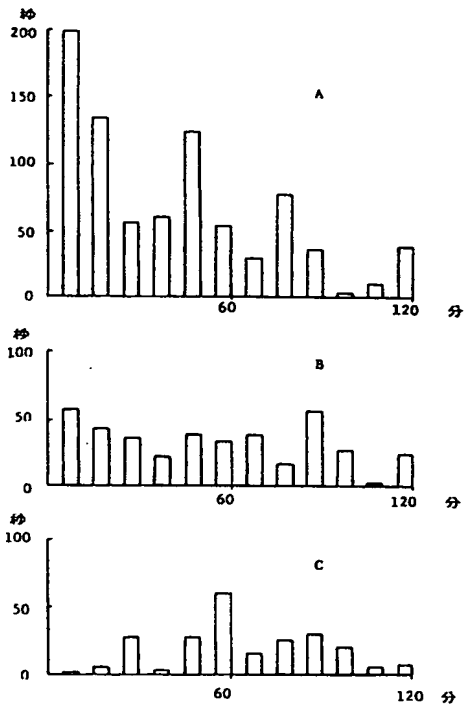
60 分後市販軟膏 A を後処置

C : フェンバレレート 1.0 mg/kg 塗布 / 分、30 分および 60 分後市販軟膏 A を後処置

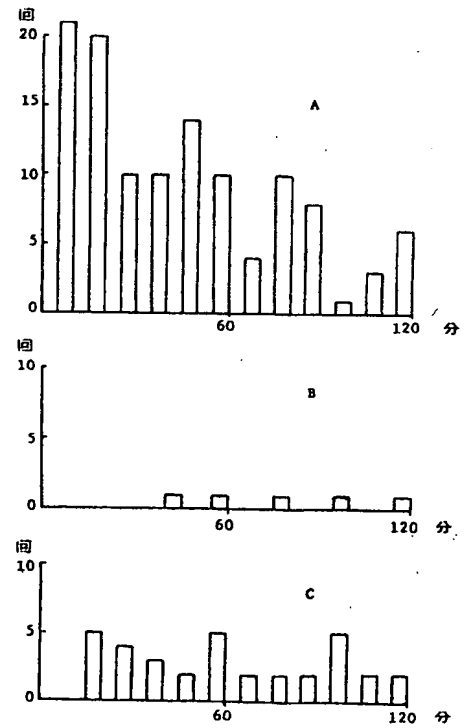
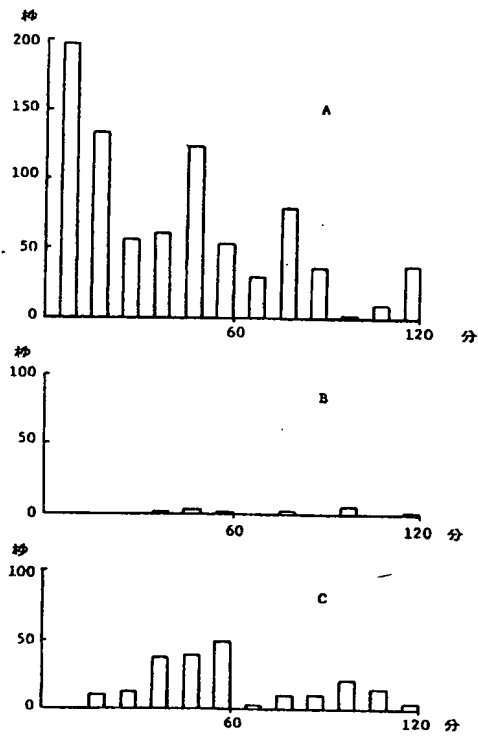
グラフの縦軸は / 0 分間の持続時間あるいは頻度を、横軸は処置後の時間を示し、矢印は市販軟膏 A の後処置を示す。

~~グラフの縦軸は / 0 分間の持続時間あるいは頻度を、横軸は処置後の時間を示し、矢印は市販軟膏 A の後処置を示す。~~
実施例数はいずれも 4 例である。

1



2



3

